

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2014年9月25日 (25.09.2014)

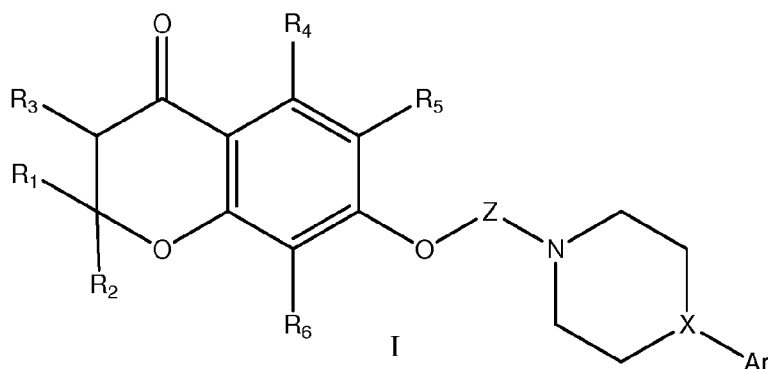


(10) 国际公布号  
WO 2014/146553 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 405/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)  
C07D 407/14 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)  
C07D 407/12 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/073439
- (22) 国际申请日: 2014年3月14日 (14.03.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201310087217.6 2013年3月18日 (18.03.2013) CN
- (71) 申请人: 江苏恩华药业股份有限公司 (NHWA PHARMA.CORPORATION) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市中山北路289号, Jiangsu 221007 (CN)。
- (72) 发明人: 陈寅 (CHEN, Yin); 中国江苏省徐州市中山北路289号, Jiangsu 221007 (CN)。 徐祥清 (XU, Xi-angqing); 中国江苏省徐州市中山北路289号, Jiangsu 221007 (CN)。 赵松 (ZHAO, Song); 中国江苏省徐州市中山北路289号, Jiangsu 221007 (CN)。 于民权 (YU, Minquan); 中国江苏省徐州市中山北路289号, Jiangsu 221007 (CN)。 邱印利 (QIU, Yinli); 中国江苏省徐州市中山北路289号, Jiangsu 221007 (CN)。 张桂森 (ZHANG, Guisen); 中国江苏省徐州市中山北路289号, Jiangsu 221007 (CN)。
- (74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司 (NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市西城区金融大街27号投资广场A座1802, Beijing 100033 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: FLAVONOID DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 黄酮类衍生物及其应用



(57) Abstract: The present invention belongs to the field of pharmaceutical chemistry, and, in particular, disclosed therein are a flavonoid derivative and use thereof. Disclosed is a flavonoid derivative having the structure of general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This compound can be used in the preparation of drugs for preventing or treating central nervous system diseases.

(57) 摘要: 本发明属于药物化学领域, 具体公开了黄酮类衍生物及其应用。一种具有通式(I)结构的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐。该化合物可应用于制备预防或治疗中枢神经系统疾病药物方面。

WO 2014/146553 A1

## 黄酮类衍生物及其应用

### 技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及黄酮类衍生物及其应用。

### 背景技术

精神分裂症作为一种独立的疾病单元已有百余年历史。在 1896 年 Kraepelin 在总结前人工作基础上，把此前提出的几种临床现象归纳成一种疾病，称之为早发痴呆；20 世纪初，Bleuler 陈述其新观点，认为本病存在联想、情感、意志和孤独性等方面的障碍其核心为精神分裂，并且一直沿用至今。

精神分裂症是所有精神疾病中最严重，危害最大的一种疾病<sup>1</sup>，全球发病率约为 1-2%。精神分裂症患者终生患病率为 0.7-0.8%，与性别，种族，或社会界限没有明显相关性，同时死亡率比一般人群高出 2-3 倍。最新研究显示，精神疾病的社会负担在中国疾病中排名居首，超过了心脑血管、呼吸系统及恶性肿瘤等疾患。

现有精神分裂药物主要有两大类：典型抗精神分裂药物和非典型抗精神分裂药物。典型抗精神分裂药物（如氯丙嗪和氟哌啶醇）阻断多巴胺 D<sub>2</sub> 受体，对精神分裂症阳性症状具有良好疗效。但由于强烈阻断多巴胺受体，导致了锥体外系反应（EPS）、迟发性运动障碍以及泌乳素增加等不良反应，而且对精神分裂症阴性症状无效。

非典型抗精神分裂药物，是以氯氮平和利培酮为代表，不仅对多巴胺（D<sub>2</sub>）受体有较强作用，同时对 5-羟色胺（5-HT<sub>2A</sub>）受体也有较强作用。与典型抗精神分裂药物相比这类药物有很大的优势：对精神分裂症阳性症状有良好疗效；锥体外系反应和迟发性运动障碍等副作用显著降低；部分非典型抗精神分裂药物对阴性症状和认知障碍有一定改善作用。然而，目前临床应用的非典型抗精神分裂药物都有不同程度的 QT 间期延长和高泌乳素等不良反应<sup>1</sup>。因此，寻找新的既能有效地治愈精神分裂症而且副作用小的药物是非常重要的。

经过几十年的研究，发现 D<sub>2</sub>，5-HT<sub>1A</sub>，5-HT<sub>2A</sub>，5-HT<sub>2C</sub> 和 H<sub>1</sub> 等五个受体对精神分裂症非常重要的作用。与 D<sub>2</sub> 受体作用能有效治疗精神分裂症阳性症状。5-羟色胺系统在调节的前额叶皮层的功能中起着重要作用，包括情绪控制，认知行为和工作记忆。前额叶皮层的锥体神经元和 GABA 中间神经元包含 5-羟色胺受体 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2A</sub>。5-羟色胺系统在调节的前额叶皮层的功能中起着重要作用，包括情绪控制，认知行为和工作记忆<sup>1</sup>。5-HT<sub>1A</sub> 与非典型抗精神病药物治疗

相关，能改善阴性症状和认知障碍。5-HT<sub>2A</sub>受体涉及到感知、情绪调节以及运动控制的各个方面，阻断5-HT<sub>2A</sub>受体可使多巴胺的释放正常化，而起到抗精神病作用。

同时在治疗精神分裂的长期服药过程中，部分药物易于引起体重增加的副作用，研究表明这些副作用与组胺 H<sub>1</sub>受体密切相关。

因此，现在寻找一个多受体结合的方式，提高抗精神分裂药物的作用范围，并且能降低EPS和体重增加等副作用。

Abaperidone(7-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]propoxy]-3-(hydroxymethyl)chromen-4-one, US5736558) 作为 D<sub>2</sub> (IC<sub>50</sub> = 17.0 nM) 和 5-HT<sub>2A</sub> (IC<sub>50</sub> = 6.2 nM) 受体拮抗剂，在动物模型中能明显抑制精神分裂的症状，而不产生僵住症。在体外试验中，本发明涉及到的化合物对三种受体 (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 和 5-HT<sub>2A</sub>) 优于 Abaperidone，而且涉及到的化合物对 H<sub>1</sub> 的亲合力低，与 Abaperidone 相比，产生体重增加的副作用可能性较小；在动物模型中，本发明涉及到的化合物既能明显改善 MK-801 诱导的高活动性，又能有效的改善阿扑吗啡诱导的攀爬症状。而且与 Abaperidone 相比，本发明的化合物的作用更强，而且治疗指数更大。在急毒性研究中，本发明的小鼠的 LD<sub>50</sub> 大于 2000mg/kg，高于 Abaperidone (160 mg/kg)，具有较小的急性毒性。

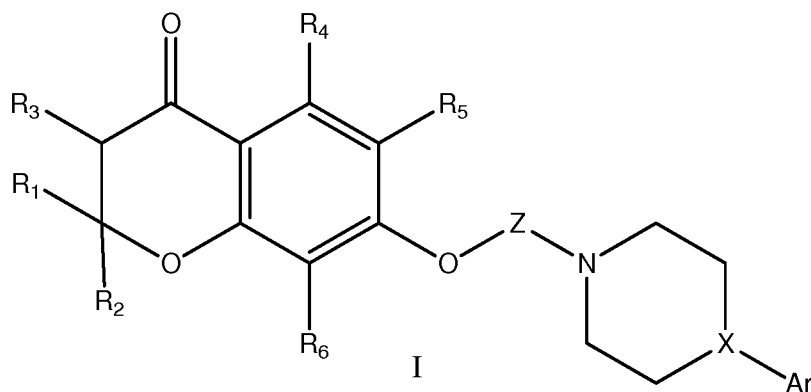
## 发明内容

本发明的目的是在现有技术的基础上，提供一种新的具有活性的黄酮类衍生物。

本发明的另一目的是提供一种上述黄酮类衍生物在制备治疗神经精神类疾病药物方面的应用。

本发明的目的可以通过以下措施达到：

一种具有式 (I) 结构的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐：



其中：

Z为取代或未取代的C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>亚烷基, 所述的C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>亚烷基为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n为2~6的整数;  
或取代或未取代的C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>亚烯基, 所述的C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>亚烯基是指-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-中含有碳碳双键, 其中n为2~6的整数;

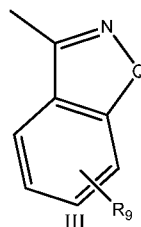
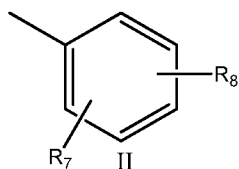
或-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, 其中A为O或者C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>的环烷基, x和y分别各自的选自0~5的整数, 且x+y=2~7的整数;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>独立地为氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷基、取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷基;

或R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>还可以与其共同相连的碳原子一起形成C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>的环烷基或杂环烷基, 杂环烷基的杂原子为N; 环上取代基优选为C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷基;

X为CH或N;

Ar为式II或式III;



其中:

Q为O或S;

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>或R<sub>9</sub>分别独立地为氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷基、取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷氧基。

本发明所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐中, 所述的取代的C<sub>1-5</sub>烷基的取代基为卤素、氨基或羟基中的一种或几种; 所述取代的C<sub>1-5</sub>烷基进一步优选三氟甲基、羟甲基。

本发明所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐中, 所述的C<sub>1-5</sub>烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、正戊基、异戊基或新戊基。

本发明所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐中, 所述的C<sub>1-C5</sub>的烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。

本发明所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐中, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐中, 更具体的, 所述R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>独立的为氢、氯、甲基、乙基、丙基、三氟甲基或羟甲基。

本发明所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐中, 更具体的, 所述R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>或R<sub>9</sub>独立的为氢、氯、氟、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。

本发明所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐中, 更具体的, 所述的R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与其共同

相连的碳原子一起形成取代的或未取代的环戊烷、环己烷或哌啶，其中所述取代基选自甲基、乙基、丙基或丁基一种或多种。最优选的，所述的R1和R2与其共同相连的碳原子一起形成未取代的环戊烷、环己烷或哌啶。

本发明所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐中，所述的Z为甲基、乙基、丙基，丁基，丙烯基，乙烯基，乙氧基，丙氧基，1,4-2甲基环己烷基；或Z为 $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ ，其中A为环己烷基或环戊烷基，x和y分别各自的选自0~5的整数，且 $x+y=2\sim 7$ 的整数，优选 $x+y=2\sim 5$ 的整数。

本发明所述黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐最优选自以下任意一种化合物或其药学上可接受的盐：

- (1) 7-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮；
- (2) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮；
- (3) 7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮；
- (4) 7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮；
- (5) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮；
- (6) 7-(4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮；
- (7) 7-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮；
- (8) 7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮；
- (9) 7-(4-(4-(苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮；
- (10) 7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮；
- (11) 7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮；
- (12) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2,2-二甲基色满-4-酮；
- (13) 7-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)2,2-二甲基色满-4-酮；
- (14) 7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮；
- (15) 7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮；
- (16) 7-((4-((4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)甲基)环己基)甲氧基)2,2-二

甲基色满-4-酮;

(17) 7-(2-(2-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮;

(18) (E) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)2-丁烯-1-基团)氧)螺旋[色满-2-1'-环戊烷-4-酮];

(19) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-4'-哌啶]-4-酮盐酸盐;

(20) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2-甲基色满-4-酮;

(21) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2-甲基-8-氯色满-4-酮;

(22) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)色满-4-酮;

(23) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)5-甲基色满-4-酮;

(24) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)6-甲基色满-4-酮;

(25) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)8-甲基色满-4-酮;

(26) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2,3-二甲基色满-4-酮以及它们的药学上可接受的盐。

本发明还包括式(I)结构化合物及上述各具体化合物的盐,所述的盐为含有药物上可接受的阴离子盐:如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

本类化合物的通用合成方法是先合成黄酮的母体,然后通过一个碳链与哌嗪基或哌啶基连接而成。

本发明提供一种药物组合物,其包含式(I)化合物,和药学上可接受的辅料(如载体和/或赋形剂等),该药物组合物是含有足以产生抗精神病作用的本发明化合物的抗精神病组合物。

本发明化合物的有效剂量可与如惰性稀释剂或某种载体一起口服。可将其包于明胶胶囊中或压制成片。为口服治疗的目的,本发明化合物可与赋形剂一起使用并以片剂、锭剂、胶囊、混悬剂、糖浆剂等形式使用。这些制剂应含有至少0.5wt%的本发明的活性化合物,但可根据特定的剂型变化,占单位重量的4%至约70%是便利的。在这样的组合物中活性化合物的量应达到适当的剂量。本发明优先的组合物和制剂的口服单位剂量含有1.0-300毫克的本发明活性化合物。

本发明提供的化合物及其药学上可接受的盐，溶剂化物和水合物可以与药学上可以接受的载体或稀释剂联合应用组成药物制剂。药学上可接受的适当的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。

本发明化合物的用量取决于疾病或病症的类型和严重性，还取决于对象的特征，例如一般健康、年龄、性别、体重和药物耐受性。技术人员能够根据这些或其它因素来确定适当的剂量。通常所用的中枢神经系统药物的有效剂量是技术人员熟知的。每日总剂量通常在约0.05mg到2000mg之间。

本发明涉及药物组合物，其每单位剂量能提供约0.01到1000mg的活性成分。组合物可通过任何适当的途径施用，例如胶囊形式口服，以注射液的形式胃肠外施用，以膏剂或洗剂的形式局部施用，以栓剂的形式直肠施用，以贴片的传递系统的形式经皮施用。

本发明提供的化合物可与适当的固体或液体载体或稀释剂组合形成胶囊、片剂、丸剂、散剂、糖浆剂、溶液剂等。片剂、丸剂、胶囊等包含约0.01到约99重量百分比的活性成分和粘合剂例如明胶、玉米淀粉、阿拉伯树胶；赋形剂例如磷酸氢钙；崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉或藻酸；润滑剂例如硬脂酸镁；和甜味剂例如蔗糖、乳糖。当制剂形式为胶囊时，除上述类型的原料外，还可包含液体载体，例如油脂。

对于胃肠外施用，本发明提供的化合物可与无菌水或有机介质组合形成可注射的溶液或悬液。

通式I的化合物可以含有手性中心，且由此可以以不同对映体和非对映体形式存在。本发明涉及通式I化合物的所有旋光异构体和所有立体异构体，作为这类化合物的外消旋混合物和各对映体和非对映体的形式，且本发明分别涉及如上述所定义的含有或使用它们的所有药物组合物 and 治疗方法。

此外，本发明提供的衍生物以及由衍生物组成的药物组合物可应用于制备治疗或预防神经精神类疾病药物方面，所述神经精神类疾病为精神分裂症。本发明涉及所述的衍生物还可能用于制备其他中枢神经系统疾病药物，例如用于治抑郁症、记忆障碍以及与智力、学习相关的功能障碍性疾病的药物。

体外受体结合试验表明，本发明所涉及的衍生物对多巴胺D<sub>2</sub>，5-HT<sub>1A</sub>和5-HT<sub>2A</sub>受体具有较高的亲和力，而与H<sub>1</sub>受体亲和力低。

动物试验结果显示，这类化合物既能明显改善MK-801诱导的高活动性，又能有效改善阿扑吗啡诱导的攀爬症状，并且在有效剂量下不引起EPS。由于这些体外作用靶点和体内药理模

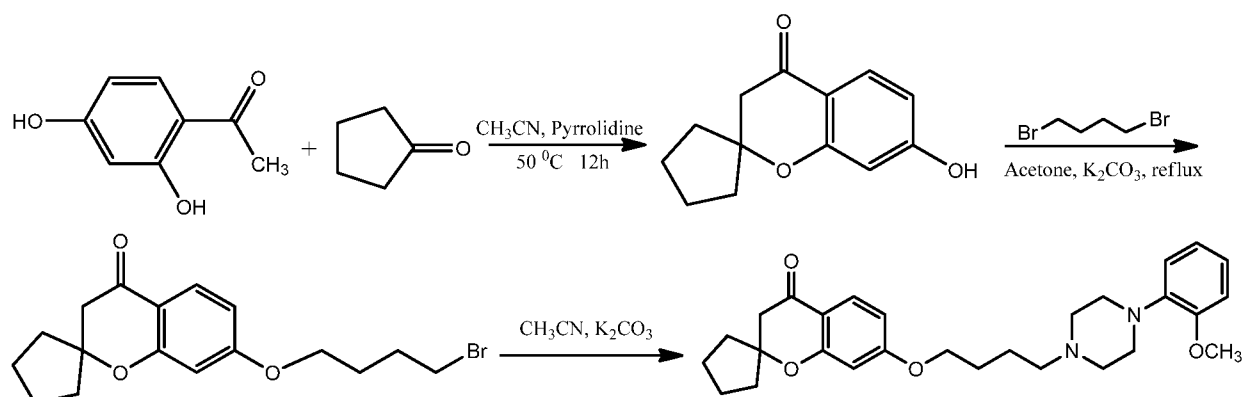
型与多巴胺功能紊乱导致的神经系统疾病，特别是精神分裂症密切相关，因此本发明涉及的化合物具有治疗神经精神类疾病的作用，尤其对精神分裂症有治疗作用。

## 具体实施方式

下面的实施例只是以说明为目的而不作为本发明的限制。

### A、合成方面的实施例

**实施例 1、7-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮 (1)**  
反应式1



1) 取 2,4-二羟基苯乙酮 7.6g, 环戊酮 8.4g, 四氢吡咯 7.1g, 加入无水乙腈 50ml, 在 50°C 反应 12h. TLC 检测, 反应完毕, 冷至室温, 将溶液慢慢倒入 2M 盐酸冰水混合物中, 有固体析出, 搅拌 30 分钟, 过滤, 得黄色固体, 用 95%乙醇重结晶得白色固体, 干燥得产物 8.4g, 熔点 186-188°C, 收率 77.1%。

2) 取第一步产物 4.2g, 无水碳酸钾 6g, 丙酮 50ml, 1,4-二溴丁烷 8.2g, 加热回流反应 6 小时, 冷至室温, 过滤, 蒸干溶剂, 用洗脱剂石油醚: 乙酸乙酯 4:1 过柱得无色油状物 5.6g, 收率 75.7%。

3) 取第二步产物 0.72g, 加入 2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐 0.58g, 无水碳酸钾 2g, 碘化钾 0.2g 和乙腈 30ml, 加热回流反应 12 小时, 冷至室温, 蒸干溶剂, 加入适量二氯甲烷, 水洗, 分去水层, 有机层加无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色油状物, 柱层析得白色固体 7-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮 0.61g, 熔点: 96-98°C, 收率 66.3%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69-1.75 (m, 6H), 1.84-1.87 (m, 4H), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.49 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.68 (s, br, 4H), 2.78 (s, 2H), 3.12 (s, br, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.03 (t, 2H, J=8 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 4Hz), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.86-7.03 (m, 4H), 7.80 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 465.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 2**、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮 (2)

将 2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成 6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐, 按实施例 1 的方法制备得目标化合物 2: 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮。

熔点: 103-105°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63-1.90 (m, 10H), 2.07-2.19 (m, 8H), 2.48 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.78 (s, 2H), 3.08-3.12 (m, 4H), 4.04 (t, 2H, J=8 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 4Hz), 6.54-6.56 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 493.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 3**、7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮 (3)

用 1,3-二溴丙烷代替 1,4-二溴丁烷, 按实施例 1 的方法制备得目标化合物 3: 7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮。

熔点: 128-130°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65-1.74 (m, 4H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.61 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.71 (s, br, 4H), 2.79 (s, 2H), 3.13 (s, br, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, J=8 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 4Hz), 6.55-6.58 (m, 1H), 6.88-7.04 (m, 4H), 7.81 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 451.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 4**、7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮 (4)

用1,3-二溴丙烷代替1,4-二溴丁烷, 按实施例3的方法制备得目标化合物4: 7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮。

熔点: 91-93°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64-1.74 (m, 4H), 1.86-2.23 (m, 12H), 2.58 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.78 (s, 2H), 3.08-3.11 (m, 3H), 4.09 (t, 2H, J=8 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 4Hz), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8 Hz).MS (ESI) m/z 479.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 5**、7-(4-(4-(6-氟苯并[d] 异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮 (5)

将 2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成 6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐, 按实施例 5 的方法制备得目标化合物 5: 7-(4-(4-(6-氟苯并[d] 异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮。

熔点: 126-128°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31-1.37 (m, 1H), 1.50-1.53 (m, 4H), 1.69-1.75 (m, 5H), 1.84-1.86 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 8H), 2.49 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2.65 (s, 2H), 3.06-3.13 (m, 3H), 4.05 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 6.42 (d, 1H, *J* = 4Hz), 6.52-6.55 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8 Hz). MS (ESI) *m/z* 507.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 6**、7-(4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮 (6)

将 2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成 3-三氟甲基苯基哌嗪盐酸盐, 按实施例 5 的方法制备得目标化合物 6: 7-(4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮。

熔点: 138-140°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32-1.36 (m, 1H), 1.48-1.99 (m, 13H), 2.05-2.30 (m, 3H), 2.52-2.70 (m, 6H), 3.28-3.31 (m, 3H), 4.05 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 6.41 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.52-6.55 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 517.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 7**、7-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮 (7)

将 2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成 2, 3-二甲基苯基哌嗪盐酸盐, 按实施例 5 的方法制备得目标化合物 7: 7-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮。

熔点: 113-115°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32-1.36 (m, 1H), 1.48-2.07 (m, 17H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2.66(s, 2H), 3.00 (s, br, 4H), 4.06 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 6.42 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.92-7.10 (m, 3H), 7.76-7.81 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 477.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 8**、7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮 (8)

将 2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成 2, 3-二氯苯基哌嗪盐酸盐, 按实施例 5 的方法制备得目标化合物 8: 7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮。

熔点: 119-121°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33-1.37 (m, 1H), 1.48-2.01 (m, 13H), 2.54 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2.66(s, 2H), 3.00 (s, br, 4H), 4.06 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 6.42 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.92-7.10 (m, 3H), 7.76-7.81 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 517.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 9**、7-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮 (9)

将2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噻唑盐酸，按实施例5的方法制备得目标化合物9：7-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮。

熔点：129-130℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31-1.34 (m, 1H), 1.48-2.00 (m, 13H), 2.52 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.66 (s, 2H), 2.70 (s, br, 4H), 3.11 (s, br, 4H), 4.05 (t, 2H, J=8 Hz), 6.42 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, J = 8 Hz). MS (ESI) m/z 506.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 10**、7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮 (10)

用1,3-二溴丙烷代替1,4-二溴丁烷，按实施例5的方法制备得目标化合物10：7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮。

熔点：105-107℃，<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.34 (m, 1H), 1.45-1.52 (m, 4H), 1.66-1.72 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.60 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.64 (s, 2H), 2.70 (s, br, 4H), 3.12 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, J=8 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 4H), 7.79 (d, 1H, J = 8 Hz). MS (ESI) m/z 465.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 11**、7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噻唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮 (11)

用1,3-二溴丙烷代替1,4-二溴丁烷，按实施例5的方法制备目标化合物，按实施例6的方法制备得目标化合物10：7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噻唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮。

熔点：96-98℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33-1.36 (m, 1H), 1.48-1.74 (m, 5H), 1.98-2.22 (m, 10H), , 2.61 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.66 (s, 2H), 3.10-3.12 (m, 3H), 4.11 (t, 2H, J=8 Hz), 6.45 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.55-6.58 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8 Hz). MS (ESI) m/z 493.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

**实施例 12**、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2,2-二甲基色满-4-酮 (12)

用丙酮代替环戊酮，按实施例 2 的方法制备得目标化合物 12：7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2,2-二甲基色满-4-酮。

熔点：97-99℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (s, 6H), 1.67-1.87 (m, 4H), 2.08-2.13 (m, 6H), 2.49 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2.68 (s, 2H), 3.09-3.11 (m, 3H), 4.04 (t, 2H, *J*=8 Hz), 6.39 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, *J*=8 Hz). MS (ESI) *m/z* 467.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 13**、7-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)2,2-二甲基色满-4-酮 (13)

将 6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐换成 2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换，按实施例 12 的方法制备得目标化合物 13：7-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)2,2-二甲基色满-4-酮。

熔点：116-118℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (s, 6H), 1.70-1.88 (m, 4H), 2.50 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2.68 (s, br, 6H), 3.12 (s, br, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.04 (t, 2H, *J*=8 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.87-7.02 (m, 4H), 7.80 (d, 1H, *J*=8 Hz). MS (ESI) *m/z* 439.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 14**、7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮 (14)

用 1,3-二溴丙烷代替 1,4-二溴丁烷，按实施例 12 的方法制备得目标化合物 14：7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮。

熔点：146-148℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (s, 6H), 2.00-2.21 (m, 8H), 2.59 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2.68 (s, 2H), 3.09-3.13 (m, 3H), 4.10 (t, 2H, *J*=8 Hz), 6.40 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, *J*=8 Hz). MS (ESI) *m/z* 453.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 15**、7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮 (15)

用 1,3-二溴丙烷代替 1,4-二溴丁烷，按实施例 13 的方法制备得目标化合物 15：7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮。

熔点：103-105℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (s, 6H), 2.03-2.05 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2.67-2.70 (m, 8H), 3.13 (s, br, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.08 (t, 2H, *J*=8 Hz), 6.40 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.54-6.57 (m, 1H), 6.87-7.02 (m, 4H), 7.80 (d, 1H, *J*=8 Hz). MS (ESI) *m/z* 425.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例16** 7-((4-((4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)甲基)环己基)甲氧基)2,2-二甲基色满-4-酮 (16)

用1,4-二(溴甲基)环己烷代替1,4-二溴丁烷,按实施例12的方法制备得目标化合物16: 7-((4-((4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)甲基)环己基)甲氧基)2,2-二甲基色满-4-酮。

熔点: 126-128°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23-1.27 (m, 4H) 1.46 (s, 6H), 1.69-1.88 (m, 5H), 2.09-2.11 (m, 7H), 2.50 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.68 (s, 2H), 3.10-3.12 (m, 3H), 4.04 (t, 2H, J=8 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 521.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 17** 7-(2-(2-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮 (17)

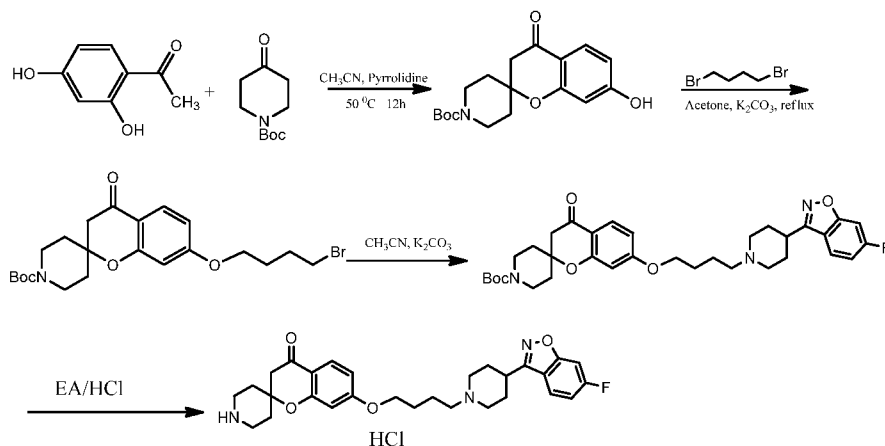
用2-溴乙基醚代替1,4-二溴丁烷,按实施例12的方法制备得目标化合物17: 7-(2-(2-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮。

熔点: 128-130°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (s, 6H), 1.69-1.88 (m, 4H), 2.09-2.11 (m, 6H), 2.42-2.53 (m, 6H), 2.69 (s, 2H), 3.10-3.12 (m, 1H), 3.62 (t, 2H, J=8 Hz), 3.80 (t, 2H, J=8 Hz), 4.19 (t, 2H, J= 8 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.54-6.56 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 483.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 18**、(E) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)2-丁烯-1-基团)氧)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮 (18)

用1,4-二溴-2-丁烯代替1,4-二溴丁烷,按实施例1的方法制备得目标化合物18: (E) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)2-丁烯-1-基团)氧)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮。熔点: 125-127°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62-1.92 (m, 12H), 2.41-2.50 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 3.00-3.09 (m, 3H), 4.63 (d, 2H, J = 8 Hz), 5.97-6.12 (m, 2H), 6.39 (d, 1H, J = 4Hz), 6.54-6.56 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 491.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

实施例19、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-4'-哌啶]-4-酮盐酸盐 (19)



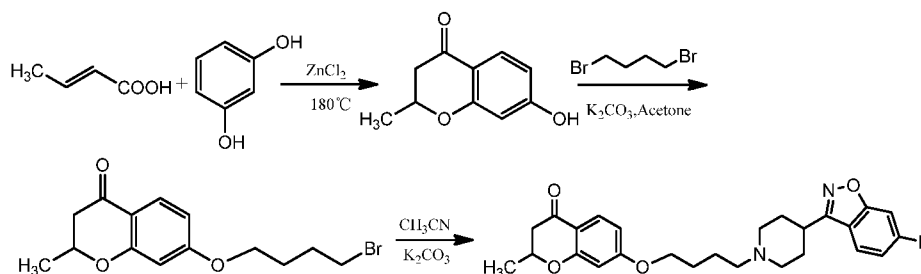
(1) 取 2,4-二羟基苯乙酮 7.6g, N-Boc-4-哌啶酮 19.9 g, 四氢吡咯 7.1g, 加入无水乙腈 50ml, 在 50°C 反应 12h. TLC 检测, 反应完毕, 冷至室温, 将溶液旋干, 加入 100ml 乙酸乙酯萃取, 用水洗, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液旋干得黄色固体, 用 95%乙醇重结晶得白色固体, 干燥得产物 7.2g, 熔点 166-168°C, 收率 43.4%。

(2) 取第一步产物 3.3g, 无水碳酸钾 6g, 丙酮 50ml, 1,4-二溴丁烷 8.2g, 加热回流反应 6 小时, 冷至室温, 过滤, 蒸干溶剂, 用洗脱剂石油醚: 乙酸乙酯 8:1 过柱得无色油状物 2.6g, 收率 55.6%。

(3) 取第二步产物 0.92g, 加入 6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐 0.58g, 无水碳酸钾 2g, 碘化钾 0.2g 和乙腈 30ml, 加热回流反应 12 小时, 冷至室温, 蒸干溶剂, 加入适量二氯甲烷, 水洗, 分去水层, 有机层加无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色油状物, 柱层析得白色固体 0.89g, 熔点: 89-91°C, 收率 72.4%。

(4) 取第三步的产物 0.8g, 加入 20ml 乙酸乙酯, 搅拌溶解, 在室温下加入 10ml 饱和乙酸乙酯盐酸气, 继续搅拌反应 4h, 停止反应, 旋干溶剂, 加入乙醚, 过滤, 得白色固体, 用异丙醇重结晶得白色固体 0.65g, 熔点: 213-215°C, 收率 90.3%。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.81-2.20 (m, 10H), 2.48 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.80 (s, 2H), 3.11-3.16 (m, 7H), 3.50-3.63 (m, 3H), 4.10 (t, 2H, J=8 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, J=8 Hz). 11.25 (s, br, 1H). MS (ESI) m/z 508.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 20、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2-甲基色满-4-酮 (20)**



(1) 间苯二酚 11g 和 17.2g 巴豆酸，加入 15g 无水氯化锌，加热到 180℃ 反应 30 分钟。反应完毕，停止反应，冷至室温，倒入水中，用乙酸乙酯萃取 200ml×2，合并有机层，无水硫酸镁干燥，过滤，旋干溶剂得红色油状物，柱层析得产品 7.1g。熔点：173-175℃。

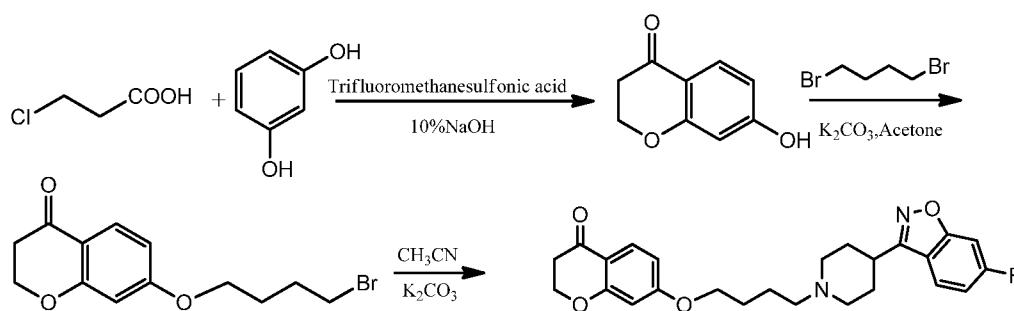
(2) 取第一步产物 3g，无水碳酸钾 6g，丙酮 50ml，1,4-二溴丁烷 8.2g，加热回流反应 6 小时，冷至室温，过滤，蒸干溶剂，用洗脱剂石油醚：乙酸乙酯 8:1 过柱得无色油状物 2.6g，收率 51.6%。

(3) 取第二步产物 0.62g，加入 6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐 0.51g，无水碳酸钾 2g，碘化钾 0.2g 和乙腈 30ml，加热回流反应 10 小时，冷至室温，蒸干溶剂，加入适量二氯甲烷，水洗，分去水层，有机层加无水硫酸镁干燥，蒸干溶剂，柱层析得浅黄色固体 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2-甲基色满-4-酮 0.71g，熔点：95-97℃，收率 63.4%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47-1.50 (m, 5H), 1.67-1.93 (m, 6H), 2.41-2.51 (m, 4H), 2.78-2.81 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 3H), 4.05 (t, 2H, J=8 Hz), 4.38-4.41(m, 1H), 6.39 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 453.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 21 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2-甲基-8-氯色满-4-酮 (21)**

用 2-氯间苯二酚代替间苯二酚，按实施例 20 的方法制备得目标化合物 21：7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2-甲基-8-氯色满-4-酮。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47-1.50 (m, 5H), 1.67-1.93 (m, 6H), 2.41-2.51 (m, 4H), 2.78-2.81 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 3H), 4.05 (t, 2H, J=8 Hz), 4.38-4.41(m, 1H), 6.54-6.56 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 486.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 22、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)色满-4-酮 (22)**


(1) 间苯二酚 11g 和 3-氯丙酸 10.5g, 加入三氟甲磺酸 50g, 加热到 80℃ 反应 1h。反应完毕, 停止反应, 冷至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 200ml×2, 合并有机层, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋干溶剂得产物 13.6g, 收率 74.8%, 直接用于下一步反应。在 5℃ 下将前面的产物 13.6g 慢慢加入到 2N 氢氧化钠溶液中, 加完后, 在室温下反应 2h。反应完毕, 在冰浴下用稀盐酸调 pH 到 2, 有固体析出, 放置 30 分钟, 过滤, 将固体干燥得产物 9.0g, 收率 80%。

(2) 取第一步产物 2.5g, 无水碳酸钾 6g, 丙酮 50ml, 1,4-二溴丁烷 8.2g, 加热回流反应 6 小时, 冷至室温, 过滤, 蒸干溶剂, 用洗脱剂石油醚: 乙酸乙酯 8:1 过柱得无色油状物 2.1g, 收率 51.2%。

(3) 取第二步产物 0.6g, 加入 6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐 0.52g, 无水碳酸钾 2g, 碘化钾 0.2g 和乙腈 30ml, 加热回流反应 12 小时, 冷至室温, 蒸干溶剂, 加入适量二氯甲烷, 水洗, 分去水层, 有机层加无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色油状物, 柱层析得无色油状物 0.5g, 即为 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)色满-4-酮, 收率 58.1%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ δ 1.35-1.41 (m, 2H), 1.69-1.92 (m, 6H), 2.43-2.52 (m, 4H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 4H), 4.06 (t, 2H, J=8 Hz), 4.42 (t, 2H, J=8 Hz), 6.38 (d, 1H, J=4 Hz), 6.53-6.56 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 439.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**实施例 23、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)5-甲基色满-4-酮 (23)**

用 5-甲基间苯二酚代替间苯二酚, 按实施例 22 的方法制备得目标化合物 23: 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)5-甲基色满-4-酮。

熔点: 85-87℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ δ 1.33-1.40 (m, 2H), 1.67-1.93 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.43-2.52 (m, 7H), 2.77-2.80 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 4H), 4.07 (t, 2H, J=8 Hz), 4.45 (t, 2H, J=8 Hz), 6.39

(d, 1H,  $J = 4$  Hz), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$  453.3 ( $[M+H]^+$ )

**实施例 24**、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)6-甲基色满-4-酮 (24)

用 4-甲基间苯二酚代替间苯二酚，按实施例 22 的方法制备得目标化合物 24：7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)6-甲基色满-4-酮。

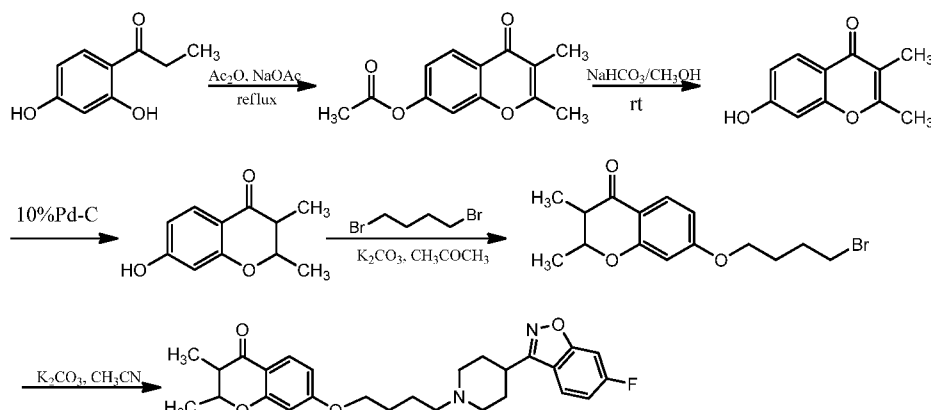
熔点：91-93℃。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.35-1.41 (m, 2H), 1.68-1.91 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.43-2.52 (m, 4H), 2.77-2.80 (m, 1H), 2.99-3.08 (m, 4H), 4.06 (t, 2H,  $J=8$  Hz), 4.46 (t, 2H,  $J=8$  Hz), 6.38 (d, 1H,  $J = 4$  Hz), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, 1H,  $J = 8$  Hz). MS (ESI)  $m/z$  453.2 ( $[M+H]^+$ )

**实施例 25**、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)8-甲基色满-4-酮 (25)

用 2-甲基间苯二酚代替间苯二酚，按实施例 22 的方法制备得目标化合物 25：7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)8-甲基色满-4-酮。

熔点：88-90℃。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.36-1.41 (m, 2H), 1.69-1.91 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 4H), 2.79-2.82 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 4H), 4.06 (t, 2H,  $J=8$  Hz), 4.45 (t, 2H,  $J=8$  Hz), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, 1H,  $J = 8$  Hz). MS (ESI)  $m/z$  453.2 ( $[M+H]^+$ )

**实施例 26**、7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2,3-二甲基色满-4-酮 (26)



(1) 2,4-二羟基苯丙酮 16.6g，乙酸酐 70ml，加入无水乙酸钠 8.3g，加热回流反应 14h。反应完毕，冷至室温，将反应液倒入水中，用二氯甲烷 100ml×3 次，合并有机层，干燥，旋干溶剂

得黄色固体，收率 95%。熔点：98-100℃。

(2) 取第一步产物 4g，加入到饱和碳酸氢钠溶液：甲醇 (1:1,50ml)。在室温下搅拌反应 3h。反应液过滤，固体水洗，得黄色固体，收率 75%。熔点 192-194℃。

(3) 取第二步产物 3g，加入 30ml 甲醇，搅拌溶解，加入 10%Pd-C0.3g。在室温下反应 12h。停止反应，过滤，旋干溶剂，用乙醇重结晶得浅黄色固体 2.1g，收率 70%，熔点 162-164℃。

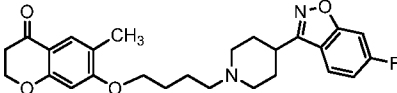
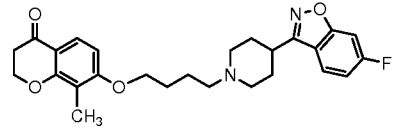
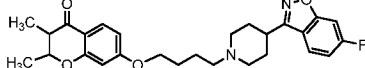
(4) 取第三步产物 1.9g，无水碳酸钾 6g，丙酮 50ml，1,4-二溴丁烷 8.2g，加热回流反应 6 小时，冷至室温，过滤，蒸干溶剂，用洗脱剂石油醚：乙酸乙酯 6:1 过柱得无色油状物 2.2 g，收率 61.1%。

(5) 取第四步产物 0.7g，加入 6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噻唑盐酸盐 0.52g，无水碳酸钾 2g，碘化钾 0.2g 和乙腈 30ml，加热回流反应 12 小时，冷至室温，蒸干溶剂，加入适量二氯甲烷，水洗，分去水层，有机层加无水硫酸镁干燥，蒸干溶剂，得浅黄色油状物，柱层析得产物 0.8g，熔点：82-84℃，收率 86.1%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28-1.41 (m, 8H), 1.69-1.92 (m, 6H), 2.44-2.55 (m, 4H), 2.78-2.82 (m, 1H), 3.01-3.03 (m, 2H), 3.69 (m, 1H) 4.06 (t, 2H, J=8 Hz), 4.45 (m, 1H), 6.38 (d, 1H, J=4 Hz), 6.54-6.58 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8 Hz). MS (ESI) m/z 467.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

表 1 实施例制备的优选化合物编号及其结构式

编号	化合物结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	



24	
25	
26	

## B、药理方面的实施例

### 实施例 27

#### 5-HT<sub>1A</sub> 膜的制备

大鼠断头，冰上操作，迅速取脑皮层，加入 3ml 缓冲液（0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液，含 0.1% 的抗坏血酸、10 $\mu$ m 优降宁和 4mM CaCl<sub>2</sub>）于 4 档 3-4 s 匀浆，匀浆 4 次，然后加入 5ml 缓冲液（0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液，含 0.1% 的抗坏血酸、10 $\mu$ m 优降宁和 4mM CaCl<sub>2</sub>），于 37 $^{\circ}$ C 孵化 10min，孵化完后试管用天平调整重量，在 12000r，4 $^{\circ}$ C 离心 20 min，弃上清液，加入 3ml B 液，用旋涡混合器混匀，再加入 5ml 缓冲液，离心，重复三次离心，离心完毕，弃上清液，将沉淀于 -80 $^{\circ}$ C 储存备用。

受体结合实验材料：

同位素配基 <sup>3</sup>H-8-OH-DPAT（67.0Ci/mmol），购自 PerkinElmer 公司；5-HT，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；Tris 进口分装；PPO、POPOP 购自上海试剂一厂；脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数仪。

实验方法：

（1）先将上述制备好的膜用适量的缓冲液，用匀浆机分散均匀，将 15 只试管混入到 100ml 的容器中，加入适量的缓冲液呈 50ml 膜的混悬液，备用。

（2）各反应管分别加入膜制备物 100 $\mu$ L，缓冲液 100 $\mu$ L。

（3）总结合管（TB）加入 100 $\mu$ L 缓冲液，非特异性结合管（NB）加入 5-HT 100 $\mu$ L（终浓度 10<sup>-5</sup>M），各受试化合物特异性结合管（SB）加入 100 $\mu$ L 受试化合物（终浓度 10<sup>-5</sup>M）；

（4）各反应管分别加入放射性配体 <sup>3</sup>H-8-OH-DPAT 10 $\mu$ L（各反应管均设 2 个平行管，加样时各管置于冰上）。

（5）将各反应管 37 $^{\circ}$ C 温孵 10 min，反应完毕，结合的配基通过减压快速过滤，用冰冷的

试验缓冲液充分洗涤，将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中，加入 2ml 的甲苯闪烁液并混匀；

(6) 将闪烁瓶放入液闪计数器计数

抑制率( $I\%$ )=(总结合管 cpm—化合物 cpm)/(总结合管 cpm—非特异结合管 cpm) $\times 100\%$

化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。实验结果见表 2

## 实施例 28

### 5-HT<sub>2A</sub> 膜的制备

大鼠断头，冰上操作，迅速取脑皮层，加入 3ml 缓冲液(0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液：取 6.05g Tris 溶于 1000ml 双蒸水中，用浓 HCl 调 PH 为 7.5) 于 4 档 3-4 s 匀浆，匀浆 4 次，然后加入 5ml 缓冲液，于 37℃ 孵化 10min，孵化完后试管用天平调整重量，在 12000r，4℃ 离心 20 min，弃上清液，加入 3ml 缓冲液，用旋涡混合器混匀，再加入 5ml 缓冲液，离心，(重复三次离心)，离心完毕，弃上清液，将沉淀于 -80℃ 储存备用。

受体结合实验材料：

同位素配基 [<sup>3</sup>H]- Ketanserin (67.0Ci/mmol)，购自 PerkinElmer 公司；Methysergide，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；Tris 进口分装；PPO、POPOP 购自上海试剂一厂；脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数器。

实验方法：

(1) 先将制备好的膜用适量的缓冲液，用匀浆机分散均匀，将 15 只试管混入到 100ml 的容器中，加入适量的缓冲液呈 50ml 膜的混悬液，备用。

(2) 各反应管分别加入膜制备物 100 $\mu$ L，缓冲液 100 $\mu$ L。

(3) 总结合管 (TB) 加入 100 $\mu$ L 缓冲液，非特异性结合管 (NB) 加入 Methysergide 100 $\mu$ L (终浓度 10<sup>-5</sup>M)，各受试化合物特异性结合管 (SB) 加入 100 $\mu$ L 受试化合物 (终浓度 10<sup>-5</sup>M)；

(4) 各反应管分别加入放射性配体 <sup>3</sup>H-Ketanserin 10 $\mu$ L (各反应管均设 2 个平行管，加样时各管置于冰上)。

(5) 将各反应管 37℃ 温孵 15 min，反应完毕，结合的配基通过减压快速过滤，用冰冷的试验缓冲液充分洗涤，将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中，加入 2ml 的甲苯闪烁液并混匀；

(6) 将闪烁瓶放入液闪计数器计数

抑制率( $I\%$ )=(总结合管 cpm—化合物 cpm)/(总结合管 cpm—非特异结合管 cpm) $\times 100\%$

化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。实验结果见表 2

## 实施例 29

### D<sub>2</sub> 膜的制备

大鼠断头，冰上操作，迅速取脑纹状体，加入 3ml 缓冲液（0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液，含 NaCl 120mM、KCl 5mM、MgCl<sub>2</sub> 1mM、CaCl<sub>2</sub> 1mM），于 4 档 3-4 s 匀浆，匀浆 4 次，然后加入 5ml 缓冲液，将匀浆完的试管用天平调整重量，在 12000r，4℃ 离心 20 min，弃上清液，加入 3ml 液，用旋涡混合器混匀，再加入 5ml 缓冲液，离心，重复三次离心，离心完毕，弃上清液，将沉淀于 -80℃ 储存备用。

### 受体结合实验材料：

同位素配基 <sup>3</sup>H-Spiperone（67.0Ci/mmol），购自 PerkinElmer 公司；Butaclamol，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；Tris 进口分装；PPO、POPOP 购自上海试剂一厂；脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数仪。

### 实验方法：

（1）先将制备好的膜用适量的缓冲液，用匀浆机分散均匀，将 15 只试管混入到 100ml 的容器中，加入适量的缓冲液呈 50ml 膜的混悬液，备用。

（2）各反应管分别加入膜制备物 100μL，缓冲液 100μL。

（3）总结合管（TB）加入 100μL 缓冲液，非特异性结合管（NB）加入 100μL Butaclamol（终浓度 10<sup>-5</sup>M），各受试化合物特异性结合管（SB）加入 100μL 受试化合物（终浓度 10<sup>-5</sup>M）；

（4）各反应管分别加入放射性配体 <sup>3</sup>H-Spiperone 10μL（各反应管均设 2 个平行管，加样时各管置于冰上）。

（5）将各反应管 37℃ 温孵 20 min，反应完毕，结合的配基通过减压快速过滤，用冰冷的试验缓冲液充分洗涤，将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中，加入 2ml 的甲苯闪烁液并混匀；

（6）将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

抑制率(%)=(总结合管 cpm—化合物 cpm)/(总结合管 cpm—非特异结合管 cpm)×100%

化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。实验结果见表 2。

## 实施例 30

### 组胺 H<sub>1</sub> 受体膜的制备

大鼠断头，冰上操作，迅速取豚鼠小脑，加入匀浆液 F，用旋涡混合器混匀，在 48000g，4℃ 离心 10 min，弃上清液，取沉淀，再加入匀浆液 F 洗涤，重复三次离心，离心完毕，

弃上清液，将沉淀于-80℃储存备用。

受体结合实验材料：

同位素配基  $^3\text{H}$ -pyrilamine (67.0Ci/mmol)，购自 PerkinElmer 公司；promethazine，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；Tris 进口分装；PPO、POPOP 购自上海试剂一厂；脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数器。

实验方法：

第一步：先将制备好的膜用适量的匀浆液 F，用匀浆机分散均匀，将 15 只试管混入到 100ml 的容器中，加入适量的匀浆液呈 50ml 膜的混悬液，备用。

第二步：各反应管分别加入膜制备物 100 $\mu\text{L}$ 。

第三步：总结合管(TB)加入 100 $\mu\text{L}$  匀浆液 F，非特异性结合管(NB)加入 100 $\mu\text{L}$  promethazine (终浓度  $10^{-5}\text{M}$ )，各受试化合物特异性结合管 (SB) 加入 100 $\mu\text{L}$  受试化合物 (终浓度  $10^{-5}\text{M}$ )；

第四步：各反应管分别加入放射性配体  $^3\text{H}$ -pyrilamine 10 $\mu\text{L}$  (各反应管均设 2 个平行管，加样时各管置于冰上)。

第五步：将各反应管 30℃温孵 60 min，反应完毕，结合的配基通过减压快速过滤，用冰冷的试验缓冲液充分洗涤，将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中，加入 2ml 的甲苯闪烁液并混匀；

第六步：将闪烁瓶放入液闪计数器计数

抑制率( $\%$ )=(总结合管 cpm—化合物 cpm)/(总结合管 cpm—非特异结合管 cpm) $\times 100\%$

化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。实验结果见表 2。

体外实验结果表明化合物 2、4、5、11 和 12 对三种受体 ( $\text{D}_2$ ,  $5\text{-HT}_{1A}$ , 和  $5\text{-HT}_{2A}$ ) 优于利培酮和 Abaperidone。而且化合物 2、4、5、11 和 12 对  $\text{H}_1$  的亲和力低，与利培酮和 Abaperidone 相比，产生体重增加的副作用可能性较小。

### 实施例 31、MK-801 诱导的高活动性化合物体内抗精神分裂活性

实验动物及试剂

健康昆明种小鼠，雌雄各半，体重(20 $\pm$ 2)g，由南京青龙山动物养殖中心提供。

抗坏血酸，国药集团化学试剂有限公司；

MK-801，由美国 Sigma 公司生产，配制方法：用 0.1%的维生素 C 配成 1mg/ml 的溶液；

受试阳性药物：氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平；吐温 80，浓度 10%。

#### 实验方法

选择体重合格的小鼠，随机分为空白组、模型组、阳性对照组（利培酮组）、药物组。空白组、模型组灌胃 10%吐温 0.1ml/10g，阳性对照组灌胃给利培酮 0.1mg/kg，药物组分别灌胃给与相应剂量药物。给药后 1h 空白组腹腔注射 0.1%抗坏血酸 0.1ml/10g，模型组、阳性对照组(30min)、药物组腹腔注射 MK-801 溶液 0.1mg/kg。其后测定各组小鼠 90 分钟内自发活动。结果见表 3。

本实验结果表明：与模型组相比，利培酮，化合物 2、4、11、12 和 14 既能明显改善 MK-801 诱导的高活动性，又能有效的改善阿扑吗啡诱导的攀爬症状，并且在有效剂量下不引起 EPS，表明其有明显的抗精神分裂作用。而且与 Abaperidone 相比，化合物 12 和 14 的作用更强，而且治疗指数更大。

### 实施例 32、阿扑吗啡诱导小鼠攀爬实验

#### 实验动物

健康KM小鼠，雄性，体重18~22g，由南京青龙山动物养殖中心提供。

#### 主要试剂

受试阳性药物：氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平；阿扑吗啡，Sigma公司提供，临用前0.9% NaCl（含0.1% 维生素C）溶解，现配现用；维生素C，F20061113，国药集团化学试剂有限公司；氯化钠注射液，H32026305，徐州市第五制药厂有限公司。

仪器:自制攀爬笼，秒表。

#### 实验方法:阿扑吗啡诱导小鼠攀爬实验

KM小鼠，雄性，体重18~22g，随机分为阴性对照组、模型组、阳性药物各剂量组（利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平、奥氮平、氟哌啶醇、氯氮平）以及化合物各剂量组（具体给药剂量见下表），每组10只。阴性对照组和模型组灌胃给予相应溶剂双蒸水，阳性药物组灌胃给予相应阳性药物（溶解时先加微量乙酸，再加双蒸水），化合物各剂量组灌胃给予相应剂量化合物，灌胃体积为0.1ml/10g。灌胃给药1小时后皮下注射阿扑吗啡（1mg/kg），体积为0.1ml/10g。注射阿扑吗啡后，立即放入攀爬笼中，适应5分钟，观察注射阿扑吗啡后第10-11，

20-21, 30-31分钟的行为并进行评分, 评分标准: 四足在地板上得分为0; 两前足在网笼上得分为 1; 四只足在网笼上得分为2。

### 实施例33、僵住症实验方法

#### 实验动物

健康昆明种小鼠, 雌雄各半, (22±2)g, 由南京青龙山动物养殖中心提供。

#### 主要试剂:

受试药、氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮

#### 仪器:

自制抓棒器材: 小鼠盒内放置直径0.3 cm,高于工作台5 cm的不锈钢棒。

#### 实验方法:

KM小鼠, 雌雄各半, 体重20~24g, 随机分为阴性对照组、模型组、阳性药物各剂量组(利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平、奥氮平、氟哌啶醇、氯氮平)以及化合物各剂量组, 每组10只。阴性对照组和模型组灌胃给予相应溶剂双蒸水, 阳性药物组灌胃给予相应阳性药物(溶解时先加微量乙酸, 再加双蒸水), 化合物各剂量组灌胃给予相应剂量化合物, 灌胃体积为0.1ml/10g。灌胃给药30min、60min、90min时, 将小鼠两只前爪轻柔地放在长20cm,直径0.3cm, 高于工作台5.5cm的小棒上,再将动物后肢轻放于盒底面,记录小鼠两只前爪在棒上保持姿势的持续时间, 以30s僵直不动为阳性反应。如果小鼠前爪一直没有放下,60 s时终止观察。统计每个化合物剂量组阳性反应动物数。

### 实施例 34、急性毒性研究

序贯法之限度实验 取 KM 小鼠, 雌雄各半, 随机分为若干组, 每组 2-5 只, 分别为各化合物 2000mg/kg 组和溶剂组, 按 0.2ml/10g 灌胃给药。观察动物 3 日内的死亡情况。(如果动物在三日内有 3 只或 3 只以上存活, 生命状态无明显异常时, 继续观察, 直至 7 日后实验结束。如果动物在三日内死亡 3 只或 3 只以上时, 采用半数致死量法测定其 LD<sub>50</sub>。)

半数致死量法预试验 取 KM 小鼠, 雌雄各半, 随机分若干组, 每组 4 只, 分别为各化合物 1500mg/kg、1000mg/kg、500mg/kg 组和溶剂组, 按 0.2ml/10g 灌胃给药, 观察动物 1-3 日内的死亡情况。

结果: 小鼠单次灌服的 LD<sub>50</sub> 大于 2000mg/kg, 与阿立哌唑 (93 mg/kg) 和齐拉西酮 (>

2000mg/kg) 相当, 高于利培酮 (82.1mg/kg) 和 Abaperidone (160 mg/kg), 具有较小的急性毒性。

表 2 化合物对各受体的抑制率 (重复三次实验,  $\pm$ SD)

编号	D <sub>2</sub> 抑制率%	5-HT <sub>1A</sub> 抑制率%	5-HT <sub>2A</sub> 抑制率%	H <sub>1</sub> 抑制率%
1	88.8 $\pm$ 10.1	100.0 $\pm$ 9.5	119.1 $\pm$ 12.3	-
2	122.2 $\pm$ 12.3	99.0 $\pm$ 9.1	125.5 $\pm$ 12.6	95.5 $\pm$ 10.4
4	125.3 $\pm$ 12.3	100.8 $\pm$ 9.5	120.7 $\pm$ 12.2	92.7 $\pm$ 9.3
6	42.0 $\pm$ 5.1	99.3 $\pm$ 10.2	70.8 $\pm$ 8.1	-
7	34.3 $\pm$ 4.0	88.7 $\pm$ 9.1	48.9 $\pm$ 5.6	-
9	2.5 $\pm$ 0.3	90.8 $\pm$ 8.9	71.5 $\pm$ 7.9	-
10	48.9 $\pm$ 4.6	96.6 $\pm$ 10.3	118.3 $\pm$ 12.8	-
12	120.6 $\pm$ 12.6	106.9 $\pm$ 10.8	128.3 $\pm$ 12.3	87.4 $\pm$ 9.1
13	79.5 $\pm$ 8.6	96.0 $\pm$ 9.9	82.1 $\pm$ 8.5	-
14	94.8 $\pm$ 7.1	98.3 $\pm$ 9.9	96.9 $\pm$ 9.8	-
16	72.7 $\pm$ 7.9	99.3 $\pm$ 10.5	115.1 $\pm$ 12.5	-
17	19.5 $\pm$ 2.3	88.9 $\pm$ 8.6	97.2 $\pm$ 10.3	-
18	109.5 $\pm$ 12.5	98.9 $\pm$ 9.5	99.3 $\pm$ 10.2	-
19	99.5 $\pm$ 11.2	96.1 $\pm$ 8.6	92.2 $\pm$ 10.1	-
20	148.2 $\pm$ 15.1	88.6 $\pm$ 9.7	111.2 $\pm$ 9.9	-
22	100.3 $\pm$ 10.1	92.3 $\pm$ 8.6	99.8 $\pm$ 9.1	-
24	101.3 $\pm$ 10.2	99.3 $\pm$ 8.9	100.8 $\pm$ 9.6	-
25	100.1 $\pm$ 12.0	99.6 $\pm$ 9.9	99.5 $\pm$ 10.6	-
Abaperidone	106.3 $\pm$ 13.2	90.3 $\pm$ 9.1	95.3 $\pm$ 8.9	112.3 $\pm$ 12.1
利培酮	106.9 $\pm$ 11.6	82.9 $\pm$ 11.3	109.8 $\pm$ 12.3	101.2 $\pm$ 10.2

表 3. 优选化合物体内动物模型试验结果

化合物编号	LD <sub>50</sub> (po,mg/kg)	MK-801 诱导高活动 性 (ED <sub>50</sub> ,po,mg /kg)	阿朴吗啡诱 导的攀爬 (ED <sub>50</sub> ,po,mg /kg)	僵住症 (catalepsy) (ED <sub>50</sub> ,po,mg/kg)	僵住症 / MK-801 诱导高活动性	僵住症 / 阿朴吗啡 诱导的攀 爬
2	>2000	0.102	2.29	37.69	369.5	37.69
4	>2000	0.072	3.71	15.15	210.42	15.15
5	>2000	0.713	3.65	28.93	40.57	28.93
11	>2000	0.597	0.26	308.46	516.68	308.46
12	>2000	0.016	0.19	56.84	3552.5	299.16
Abaperidone	160	0.16	0.25	3.8	23.75	15.20
氟哌啶醇	20	7.42	0.10	0.44	4.40	4.89
氯氮平	150	2.28	17.92	>50	>21.93	>5.58
利培酮	82.1	0.01	0.046	0.92	92.00	61.33
齐拉西酮	>2000	0.56	0.37	30.40	54.29	82.16
奎硫平	800	10.1	2.02	800.00	79.21	396.04

## C、组合物实施例

## 实施例 35、片剂

活性成分（本发明化合物）	100mg
微晶纤维素	50mg
乳糖	100mg
聚维酮 K30	9 mg
羧甲淀粉钠	12 mg
二氧化硅	2.5mg
硬脂酸镁	1.5mg

原辅料过80目筛备用，称取处方量活性成分、微晶纤维素、乳糖、聚维酮K30，加入到高速混合制剂机中，低速搅拌混合均匀，加入适量纯化水，低速搅拌，高速切割制粒，湿颗粒60

°C干燥3h，24目筛整粒，加入处方量羧甲淀粉钠、二氧化硅和硬脂酸镁，总混，旋转压片机压片。其中作为活性成分的本发明化合物为化合物1~化合物26 中的任意一种。

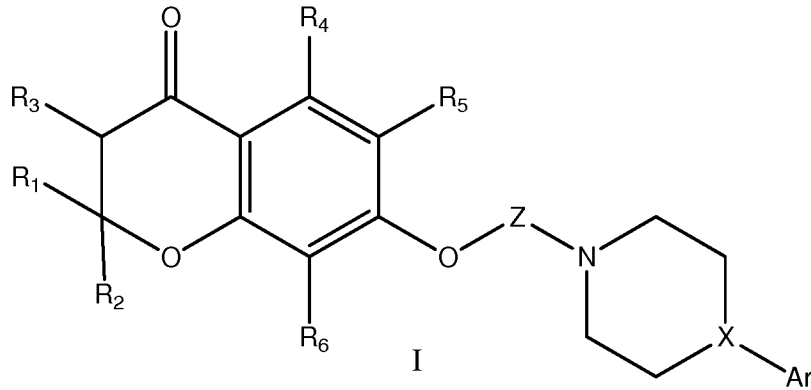
### 实施例 36、胶囊剂（230mg）

活性成分（本发明化合物）	100mg
乳糖	80 mg
淀粉	40 mg
聚维酮 K30	7 mg
二氧化硅	2 mg
硬脂酸镁	1 mg

原辅料过 80 目筛备用，称取处方量活性成分、乳糖、淀粉、聚维酮 K30，加入到高速混合制剂机中，低速搅拌混合均匀，加入适量纯化水，低速搅拌，高速切割制粒，湿颗粒 60°C 干燥 3h，24 目筛整粒，加入处方量二氧化硅和硬脂酸镁，总混，胶囊灌装机填充胶囊。其中作为活性成分的本发明化合物为化合物 1~化合物 26 中的任意一种。

## 权 利 要 求

1、一种具有式 (I) 结构的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐:



其中

Z为取代或未取代的C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>亚烷基,

或取代或未取代的C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>亚烯基,

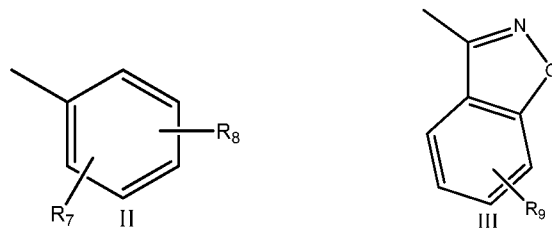
或—(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—A—(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>—, 其中A为O或者C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>的环烷基, x和y分别各自的选自0~5的整数, 且x+y=2~7的整数;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>独立地为氢、卤素、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷基;

或R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与其相连的碳原子一起形成取代或未取代的C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>的环烷基或杂环烷基, 杂环烷基的杂原子为N;

X为CH或N;

Ar为式II或式III;



其中:

Q为O或S;

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>或R<sub>9</sub>分别独立地为氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷基、取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>的烷氧基。

2、根据权利要求 1 所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于所述的取代的 C<sub>1-5</sub> 烷基的取代基为卤素、氨基或羟基中的一种或几种。

- 3、根据权利要求2所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于所述的取代的C<sub>1-5</sub>烷基为三氟甲基、羟甲基。
- 4、根据权利要求1所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于所述的C<sub>1-5</sub>的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、正戊基、异戊基或新戊基。
- 5、根据权利要求1所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于所述的C<sub>1-C5</sub>的烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。
- 6、根据权利要求1所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于所述的卤素为氟、氯、溴或碘。
- 7、根据权利要求1所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>独立的为氢、氯、甲基、乙基、丙基、三氟甲基或羟甲基。
- 8、根据权利要求1所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>或R<sub>9</sub>独立的为氢、氯、氟、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。
- 9、根据权利要求1所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述的R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与其相连的碳原子一起形成取代或未取代的C<sub>4~6</sub>的环烷基或杂环烷基中环上的取代基为C<sub>1-5</sub>的烷基。
- 10、根据权利要求9所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述的R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与其相连的碳原子一起形成取代的或未取代的环戊烷、环己烷或哌啶，其中所述取代基选自甲基、乙基、丙基或丁基一种或多种。
- 11、根据权利要求1所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述的Z为甲基、乙基、丙基，丁基，丙烯基，乙烯基，乙氧基，丙氧基或1,4-2甲基环己烷基；或Z为—(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—A—(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>—，其中A为环己烷基或环戊烷基，x和y分别各自的选自0~5的整数，且x+y=2~7的整数。
- 12、根据权利要求1任一所述化合物，其特征在于所述黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐选自以下任意一种化合物或其药学上可接受的盐：
  - (1) 7-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮；
  - (2) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮；
  - (3) 7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮；
  - (4) 7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮；
  - (5) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮；

- (6) 7-(4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮;
- (7) 7-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮;
- (8) 7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮;
- (9) 7-(4-(4-(苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮;
- (10) 7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮;
- (11) 7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)螺旋[色满-2-1'-环己烷]-4-酮;
- (12) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2,2-二甲基色满-4-酮;
- (13) 7-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)2,2-二甲基色满-4-酮;
- (14) 7-(3-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮;
- (15) 7-(3-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮;
- (16) 7-((4-((4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)甲基)环己基)甲氧基)2,2-二甲基色满-4-酮;
- (17) 7-(2-(2-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)2,2-二甲基色满-4-酮;
- (18) (E) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)2-丁烯-1-基团)氧)螺旋[色满-2-1'-环戊烷]-4-酮;
- (19) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)螺旋[色满-2-4'-哌啶]-4-酮酸盐;
- (20) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2-甲基色满-4-酮;
- (21) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2-甲基-8-氯色满-4-酮;
- (22) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)色满-4-酮;
- (23) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)5-甲基色满-4-酮;
- (24) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)6-甲基色满-4-酮;
- (25) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)8-甲基色满-4-酮;
- (26) 7-(4-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)2,3-二甲基色满-4-酮以及它们的药学上可接受的盐。

13、一种药物组合物，其特征在于：该药物组合物包含权利要求1~12中任一项所述的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的辅料。

14、权利要求1所述的具有式(I)结构的黄酮类衍生物或其药学上可接受的盐在制备治疗神经

精神类疾病药物中的应用。

15、根据权利要求14所述的应用，其特征在于：所述神经精神类疾病为精神分裂症。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/073439

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/14 (2006.01) i; C07D 405/12 (2006.01) i; C07D 407/14 (2006.01) i; C07D 407/12 (2006.01) i; C07D 413/14 (2006.01) i;  
A61K 31/496 (2006.01) i; A61P 25/18 (2006.01) i

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 405/-; C07D 407/-; C07D 413/-; A61K 31/-; A61P 25/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CA, Marpat(STN), Registry(STN), Caplus(STN); JIANGSU NHWA PHARMACEUTICAL CO LTD, CHEN Yin, XU Xiangqing, ZHAO Song, YU Minquan, QIU Yinli, ZHANG Guisen, benzisoxazol+, +benzotetrahydropyran+, chroman, chromanone, +one, +piperidin+, +piperazin+, +benzo+, psychos+, schizophrenia+

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4704390 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 03 November 1987 (03.11.1987) see the abstract, claims 1, 12 and 13, description, the seventh column, lines 63-65, and embodiment 1	1-15
X	EP 0017352 A2 (BEECHAM GROUP LIMITED) 15 October 1980 (15.10.1980) see the abstract, description, embodiments 2-4	1-8
X	STN ON THE WEB. "CSA RN: 694427-77-5" REGISTRY, 16 June 2004 (16.06.2004)	1-8
X	STN ON THE WEB. "CSA RN: 791013-72-4" REGISTRY, 30 November 2004 (30.11.2004)	1-8
X	STN ON THE WEB. "CSA RN: 933658-92-5" REGISTRY, 29 April 2007 (29.04.2007)	1-6, 8
X	STN ON THE WEB. "CSA RN: 1014405-22-1" REGISTRY, 14 April 2008 (14.04.2008)	1-6, 8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 19 May 2014	Date of mailing of the international search report 10 June 2014
--	--

<p>Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer  YANG, Jie  Telephone No. (86-10) 82245221</p>
--	--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/073439

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 103613574 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 05 March 2014 (05.03.2014) see claim 3	1-8
E	CN 103694233 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 02 April 2014 (02.04.2014) see description, embodiment 2, and paragraphs [0014] and [0018]	1-8, 13-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2014/073439

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 4704390	03 November 1987	EP 0237781 B1	24 April 1991
		GR 3001853 T3	23 November 1992
		CA 1280750 C	26 February 1991
		ES 2028802 T3	16 July 1992
		DE 3769502 D1	29 May 1991
		EP 0237781 A2	23 September 1987
		EP 0237781 A3	16 December 1987
		EP 0017352 A2	15 October 1980
CA 1124237 A1	25 May 1982		
ZA 8001709 A	12 February 1981		
US 4320128 A	16 March 1982		
US 4316899 A	23 February 1982		
CN 103613574 A	05 March 2014	None	
CN 103694233 A	02 April 2014	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/073439

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 405/14(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; C07D 407/12(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 405/-; C07D 407/-; C07D 413/-; A61K 31/-; A61P 25/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CA, Marpat(STN), Registry(STN), Caplus(STN): 江苏恩华药业股份有限公司, 陈寅, 徐祥清, 赵松, 于民权, 邱印利, 张桂森, 苯并异噻唑, 苯并四氢吡喃, 色满, 呱啉, 呱嗪, 苯, 酮, 精神病, 精神分裂症, benzisoxazol+, +benzodihydropyran+, chroman, chromanone, +one, +piperidin+, +piperazin+, +benzo+, psychos+, schizoprenia+</p>																																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 4704390 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 1987年 11月 03日 (1987 - 11 - 03) 参见摘要; 权利要求1, 12-13; 说明书第7栏第63-65行; 说明书实施例1</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 0017352A2 (BEECHAM GROUP LIMITED) 1980年 10月 15日 (1980 - 10 - 15) 参见摘要; 说明书实施例2-4</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>STN ON THE WEB. "CAS RN: 694427-77-5" REGISTRY, 2004年 6月 16日 (2004 - 06 - 16),</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>STN ON THE WEB. "CAS RN: 791013-72-4" REGISTRY, 2004年 11月 30日 (2004 - 11 - 30),</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>STN ON THE WEB. "CAS RN: 933658-92-5" REGISTRY, 2007年 4月 29日 (2007 - 04 - 29),</td> <td>1-6, 8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>STN ON THE WEB. "CAS RN: 1014405-22-1" REGISTRY, 2008年 4月 14日 (2008 - 04 - 14),</td> <td>1-6, 8</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&amp;” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	US 4704390 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 1987年 11月 03日 (1987 - 11 - 03) 参见摘要; 权利要求1, 12-13; 说明书第7栏第63-65行; 说明书实施例1	1-15	X	EP 0017352A2 (BEECHAM GROUP LIMITED) 1980年 10月 15日 (1980 - 10 - 15) 参见摘要; 说明书实施例2-4	1-8	X	STN ON THE WEB. "CAS RN: 694427-77-5" REGISTRY, 2004年 6月 16日 (2004 - 06 - 16),	1-8	X	STN ON THE WEB. "CAS RN: 791013-72-4" REGISTRY, 2004年 11月 30日 (2004 - 11 - 30),	1-8	X	STN ON THE WEB. "CAS RN: 933658-92-5" REGISTRY, 2007年 4月 29日 (2007 - 04 - 29),	1-6, 8	X	STN ON THE WEB. "CAS RN: 1014405-22-1" REGISTRY, 2008年 4月 14日 (2008 - 04 - 14),	1-6, 8	“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																															
X	US 4704390 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 1987年 11月 03日 (1987 - 11 - 03) 参见摘要; 权利要求1, 12-13; 说明书第7栏第63-65行; 说明书实施例1	1-15																															
X	EP 0017352A2 (BEECHAM GROUP LIMITED) 1980年 10月 15日 (1980 - 10 - 15) 参见摘要; 说明书实施例2-4	1-8																															
X	STN ON THE WEB. "CAS RN: 694427-77-5" REGISTRY, 2004年 6月 16日 (2004 - 06 - 16),	1-8																															
X	STN ON THE WEB. "CAS RN: 791013-72-4" REGISTRY, 2004年 11月 30日 (2004 - 11 - 30),	1-8																															
X	STN ON THE WEB. "CAS RN: 933658-92-5" REGISTRY, 2007年 4月 29日 (2007 - 04 - 29),	1-6, 8																															
X	STN ON THE WEB. "CAS RN: 1014405-22-1" REGISTRY, 2008年 4月 14日 (2008 - 04 - 14),	1-6, 8																															
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件																																
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性																																
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性																																
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件																																
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件																																	
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																																
2014年 5月 19日	2014年 6月 10日																																
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																																
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国	杨杰																																
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)82245221																																

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 103613574A (沈阳药科大学) 2014年 3月 05日 (2014 - 03 - 05) 参见权利要求3	1-8
E	CN 103694233A (沈阳药科大学) 2014年 4月 02日 (2014 - 04 - 02) 参见说明书实施例2, 说明书第[0014]、[0018]段	1-8, 13-15

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/073439

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
US 4704390	1987年 11月 03日	EP 0237781B1	1991年 4月 24日
		GR 3001853T3	1992年 11月 23日
		CA 1280750C	1991年 2月 26日
		ES 2028802T3	1992年 7月 16日
		DE 3769502D1	1991年 5月 29日
		EP 0237781A2	1987年 9月 23日
		EP 0237781A3	1987年 12月 16日
EP 0017352A2	1980年 10月 15日	EP 0017352A3	1981年 1月 07日
		CA 1124237A1	1982年 5月 25日
		ZA 8001709A	1981年 2月 12日
		US 4320128A	1982年 3月 16日
		US 4316899A	1982年 2月 23日
CN 103613574A	2014年 3月 05日	无	
CN 103694233A	2014年 4月 02日	无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)